

Rec'd 08 MAR 2005

10/22/2003

PCT/JP 03/11470

09.10.03

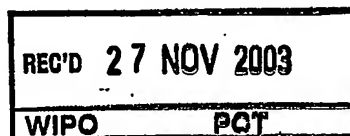
日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 2 年    9 月 1 3 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 2 - 2 6 7 6 4 6  
Application Number:  
[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 2 - 2 6 7 6 4 6 ]



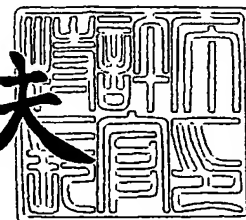
出 願 人                      鐘 淵 化 学 工 業 株 式 会 社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 3 6 4 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 OSK-4835

【提出日】 平成14年 9月13日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 29/00

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 1 - 5 - 8 - 2 0 3

    【氏名】 岩田 博夫

【発明者】

    【住所又は居所】 滋賀県大津市下阪本 6 丁目 2 5 - 1 7 - 3 0 9

    【氏名】 西出 拓司

【特許出願人】

    【識別番号】 000000941

    【氏名又は名称】 鐘淵化学工業株式会社

    【代表者】 武田 正利

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 005027

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体管腔塞栓用具

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、前記塞栓用具が BRM (biological response modifiers) を備えたことを特徴とする塞栓用具。

【請求項 2】 前記生体管腔が血管であることを特徴とする請求項 1 記載の塞栓用具。

【請求項 3】 前記生体管腔が血管に形成された瘤であることを特徴とする請求項 1 記載の塞栓用具。

【請求項 4】 前記 BRM が塞栓用具表面にコーティングされたことを特徴とする請求項 1 から 3 の何れかに記載の塞栓用具。

【請求項 5】 前記 BRM が多糖類であることを特徴とする請求項 1 から 4 の何れかに記載の塞栓用具。

【請求項 6】 前記多糖類がキチンであることを特徴とする請求項 5 記載の塞栓用具。

【請求項 7】 前記多糖類がキトサンであることを特徴とする請求項 5 記載の塞栓用具。

【請求項 8】 前記多糖類が  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンであることを特徴とする請求項 5 記載の塞栓用具。

【請求項 9】 前記  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンがカードランであることを特徴とする請求項 8 記載の塞栓用具。

【請求項 10】 前記  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンが  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有することを特徴とする請求項 8 記載の塞栓用具。

【請求項 11】 前記  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンがレンチナンであることを特徴とする請求項 10 記載の塞栓用具。

【請求項 12】 前記  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンがシゾフィランであることを特徴とする請求項 10 記載の塞栓用具。

【請求項 13】 前記塞栓用具がコイルであることを特徴とする請求項 1 から 1

2 の何れかに記載の塞栓用具。

【請求項 1 4】 前記コイルが白金、金、銀、タンタルの何れかから成る金属素線、或いは白金、金、銀、タンタルの何れかを 8 0 重量%以上含む合金素線から構成されることを特徴とする請求項 1 3 記載の塞栓用具。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は生体管腔の所定の位置に留置され、当該生体管腔を閉塞させる塞栓用具に関し、さらには血管或いは血管に形成された瘤を閉塞させる塞栓用具に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

脳血管障害はクモ膜下出血や脳内出血等の出血性病変とアテローム性の血栓等による閉塞性病変に大別され、急激に発症し、重篤な予後をもたらすことが知られている。

【0 0 0 3】

中でもクモ膜下出血は、発症後 4 8 時間以内に約 3 0 %が死に至る重篤な疾患である。また、クモ膜下出血後 2 週間以内の再出血の頻度は 2 0 %から 3 0 %であり、再出血を起こした場合の死亡率は 7 0 %から 9 0 %と極めて高い。

【0 0 0 4】

クモ膜下出血の原因の 8 0 %は脳動脈瘤 1 の破裂である。従来、再破裂による再出血を防止するために破裂動脈瘤の外科的な治療が行われており、最も根治的な治療法はクリッピング術である。クリッピング術は開頭後に脳動脈瘤のネック 2 (付け根) にクリップをかけることで再破裂を防止する治療法である。しかし、深い昏睡や不安定な血圧等の重症度の高い場合にはクリッピング術の対象とはなり難く、脳動脈瘤破裂によるクモ膜下出血患者の約半数は対象とはならない。また、開頭手術を必要とする侵襲治療であることや、開頭手術に伴う感染症などの問題もある。さらには直達手術であるため、脳動脈瘤の形成部位によっては外科手術が困難な場合があることも問題となっている。

【 0 0 0 5 】

近年、侵襲性の低い治療法として、経皮的に塞栓用具を脳動脈瘤内に留置することで再破裂を防止する血管塞栓術が注目されている（例えば、特許文献 1 参照）。この血管塞栓術において、脳動脈瘤内に留置された塞栓用具は血液流に対する物理的な障害となると同時に、当該塞栓用具の周囲に血栓が形成されることによって脳動脈瘤の再破裂を予防することが可能である。脳動脈瘤に留置される塞栓用具としては、一般的に金属コイルから構成される塞栓用具（以下、「塞栓コイル」と呼称）が用いられている。従って、塞栓コイルによる血管塞栓術は「コイル塞栓術」と呼ばれることが多い。かかる塞栓コイルは、その端部に離脱可能に接続されている押出手段により、経皮的に適当なカテーテルを介して脳動脈瘤内に誘導後留置される。従って、クリッピング術の適用外となる重症度の高い症例や高齢者にも施行が可能である。

【 0 0 0 6 】

このようにコイル塞栓術は経皮的な治療であるため、X線透視下で実施される。従って、X線透視下での視認性を得るため、塞栓コイルは白金や白金合金から構成されるのが一般的である。

【 0 0 0 7 】

しかし、コイル塞栓術に特有な問題が存在するため、全ての破裂脳動脈瘤の治療にコイル塞栓術が適用できるわけではない。例えば、径の大きな脳動脈瘤にコイル塞栓術を適用した場合には、瘤内が完全に閉塞することが困難であるだけでなく、術後に留置した塞栓コイルの圧縮（coil compaction）が発生しやすく、再出血をもたらす可能性が高い。また、ネック 2 が広い脳動脈瘤の場合には、留置した塞栓コイルが親血管 3 に逸脱しやすく、逸脱した塞栓コイル表面に形成された血栓が血流により末梢へ飛散することで脳梗塞等の合併症を引き起こす可能性があることが指摘されている。さらには、血管の分岐部に形成された脳動脈瘤の場合には、塞栓コイルによる分枝の閉塞の危険性等も挙げられる。以上より、コイル塞栓術は侵襲性の低い治療法であるものの、適用可能な脳動脈瘤の形状に制限があり、クリッピング術を凌駕する治療法とはなり得ていないのが現状である。

## 【0008】

コイル塞栓後の脳動脈瘤内の組織反応に関して、剖検や動物実験による検討が数多く行われている。その結果、瘤内に塞栓コイルが留置されると連続的な細胞反応により繊維組織が形成されることや、連続的な細胞反応は創傷治癒反応と同じパターンの反応であることが示されている（例えば、非特許文献1、非特許文献2参照。）。

## 【0009】

上述の創傷治癒反応は以下のような5つの連続したステップを含むと考えられている。創傷が生じると血小板の活性化、粘着、凝集により血液凝固、血栓形成が生じる。また、凝固系の活性化や補体系の活性化反応が開始される。これらの反応は主に創傷後1から2日後に見られ、凝固・止血期反応と総称される。

## 【0010】

続いて、ヒスタミン、セロトニン、プロスタサイクリン等の作用により血管透過性の亢進や血管拡張が見られる。また、PDGFやTGF- $\beta$ により好中球、マクロファージといった炎症細胞の浸潤や遊走が見られ、同時にリンパ球も出現する。マクロファージの貪食作用が開始され、マクロファージから各種のサイトカイン（PDGF、VEGF、TNF- $\alpha$ 、CSF-1等）が分泌される。これらの反応は主に創傷後1から7日後に見られ、炎症期反応と総称される。

## 【0011】

さらに、マクロファージ由来のTGF- $\beta$ 、IL-4等のサイトカインの作用により線維芽細胞の増殖が開始されると共に、細胞外マトリックスの合成や血管新生が開始される。これらの反応は主に創傷後3日から2週間後に見られ、増殖期反応と総称される。

## 【0012】

次に、コラーゲンの架橋反応、肉芽組織の形成、創傷の収縮、上皮化等の反応により組織の再構築がすすめられる。これらの反応は主に創傷後5日から3週間後に見られ、組織再構築期反応と総称される。

## 【0013】

最後に、瘢痕形成、血管系の退縮により創傷治癒反応が終了する。これらの反

応は主に創傷後2週間から2年後に見られ、成熟期反応と総称される。

#### 【0014】

現在使用されている塞栓コイルを構成する主たる材料である白金は生体内で極めて不活性であるため、コイル塞栓術後の脳動脈瘤内の線維組織化（器質化）が起こりにくい点が、上述したコイル塞栓術の適用の限界をもたらす原因として指摘されている。

#### 【0015】

以上のような背景から、塞栓コイル周囲への血栓形成を促進させることを目的とした先行技術が開示されている。

#### 【0016】

即ち、様々な形状や柔軟性等の性状を有する塞栓コイルへの血栓形成性を増強させるための繊維状部材の取り付けが開示されている（例えば、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8参照。）。しかし、塞栓コイルへの繊維状部材の取り付けは製造工程が煩雑になるだけでなく、X線透視下で繊維状部材を視認することが困難なため親血管へ繊維状部材が逸脱し、脳梗塞等の合併症を引き起こす可能性があること、さらには繊維状部材の取り付けにより塞栓コイル表面の摩擦係数が著しく上昇し、カテーテルを介した塞栓コイルの誘導手技の操作性が低下するなどの問題がある。

#### 【0017】

ある先行技術には、ある限定された形状や柔軟性等の性状を有する塞栓コイルにおける生体適合性ポリマーの包含が開示されている（例えば、特許文献9、特許文献10参照。）。本先行技術が開示されている生体適合性ポリマーは繊維状の血栓形成性物質であり、上述と同様の問題点が起こりうるのは自明である。

#### 【0018】

他の先行技術によれば、生物活性材料から構成され、その内部に軸方向に延びるストランドを備える螺旋状の塞栓コイルが開示されている（例えば、特許文献11、特許文献12参照。）。しかし、塞栓コイルの内部に配置可能なストランドは非常に細径であり、その製造が困難であることが問題となるだけでなく、塞栓コイルの内部にストランドを配置することにより塞栓コイル全体の柔軟性の低

下は避けられず、留置時に動脈瘤の穿孔等の重篤な合併症をもたらす可能性が否定できない。

【0019】

【特許文献1】

特許第2880070号公報

【0020】

【非特許文献1】

Am J Neuroradiol, 1999, 20, 546-548、Neurosurgery, 1998, 43, 1203-1208

【0021】

【非特許文献2】

Stroke, 1999, 30, 1657-1664、J Neuroradiol, 1999, 26, 7-20

【0022】

【特許文献2】

特公平7-63508号公報

【0023】

【特許文献3】

特許第2553309号公報

【0024】

【特許文献4】

特許第2682743号公報

【0025】

【特許文献5】

特許第2986409号公報

【0026】

【特許文献6】

特許第3023076号公報

【0027】



## 【特許文献7】

特許第3024071号公報

【0028】

## 【特許文献8】

特許第3085655号公報

【0029】

## 【特許文献9】

特許第2620530号公報

【0030】

## 【特許文献10】

特許第3016418号公報

【0031】

## 【特許文献11】

特許第2908363号公報

【0032】

## 【特許文献12】

特開平11-76249号公報

【0033】

## 【発明が解決しようとする課題】

以上のような現状を鑑み、本発明が解決しようとする課題は、留置された後の塞栓用具周囲の血栓形成だけでなく器質化をも促進することで、現状よりも優れた閉塞効果を有する塞栓用具を容易に提供することである。

【0034】

## 【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために発明者らが鋭意検討した結果、生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、前記塞栓用具がBRM (biological response modifiers) を備えたことを特徴とする塞栓用具を発明するに至った。ここで、前記生体管腔は血管又は血管に形成された瘤であり得る。

## 【0035】

前記BRMは塞栓用具表面にコーティングされていることが好ましく、また、前記BRMは多糖類であることが好ましい。

## 【0036】

さらに、前記多糖類はキチン、キトサン、又は $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンであることが好ましく、前記 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンはカードランであることが好ましい。

## 【0037】

また、前記 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンは、 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有しても良く、前記 $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) グルカンからなる分岐を有する $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) グルカンはレンチナン又はシゾフィランであることが好ましい。

## 【0038】

加えて、前記塞栓用具はコイルであることが好ましく、前記コイルが白金、金、銀、タンタルの何れかから成る金属素線、或いは白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線から構成されることがさらに好ましい。

## 【0039】

## 【発明の実施の形態】

以下に本発明に係る塞栓用具の種々の実施形態を詳細に説明する。

## 【0040】

BRM (biological response modifiers) とは米国の国立癌研究所により提唱された概念であり、癌などの腫瘍に対する宿主(生体)の生物学的反応(biological response)を修飾する(modify)ことにより治療効果を上げようとする物質や試みを指す。BRMには多糖類やインターフェロン(IFN)、インターロイキン(IL)、腫瘍壊死因子(TNF)等のサイトカインなどが含まれる。また、BRMにより癌以外の疾患、中でも自己免疫疾患に対して生体の免疫力を増強させることで、恒常性を回復させる臨床的な試みが種々なされている。

## 【0041】

発明者らはコイル塞栓術後の動脈瘤内の組織反応が創傷治癒反応と同じパターンの反応であるとの知見を参考に、創傷治癒反応を詳細に検討した。その結果、

創傷治癒反応の様々な段階にマクロファージなどの免疫細胞が大きな役割を果たしていることから、BRMを備えたことを特徴とする塞栓用具を発明するに至った。

#### 【0042】

前記BRMには多糖類やサイトカインが含まれることは上述の通りであるが、本発明による塞栓用具は生体管腔を閉塞させることを目的とする体内留置用具であることから、使用時には滅菌されていることが必須となる。滅菌には、オートクレーブ滅菌、エチレンオキサイドガス滅菌、ガンマ線滅菌、電子線滅菌等が用いられるが、滅菌時の熱等によるサイトカインの変性の可能性を考慮に入れると、前記BRMはサイトカインよりも多糖類であることが好ましい。

#### 【0043】

キチンは化学名がポリ-N-アセチル-D-グルコサミンであり、甲殻類や昆虫の外骨格、菌類の細胞膜等の構成成分である多糖類である。キトサンはキチンのアミノアセチル基を脱アセチル化して得られるものである。キチン、キトサンは創傷組織に作用するとマクロファージの産生を増加させ、それに伴って創傷治癒促進に重要な要因であるリゾチームの陽性細胞を増加させることや、線維芽細胞の増殖を促進させることで、コラーゲンの産生量を増大させることが知られている。また、*in vivo*では、リンパ球の抗腫瘍活性（NK活性、LAK活性）を増強することが示されていること等が、前記多糖類としてキチン或いはキトサンが好ましい理由である。

#### 【0044】

さらに、前記多糖類として $\beta$ （1→3）グルカンを使用することも好ましい。ただ1種類の単糖の重合体である多糖類は単純多糖と呼ばれ、前記 $\beta$ （1→3）グルカンはグルコースの重合体である単純多糖であり、菌類の子実体、菌糸体、培地産生物に含まれる多糖類である。多くの $\beta$ （1→3）グルカンはBRMとしての抗腫瘍活性を有しており、前記多糖類として好ましい。前記 $\beta$ （1→3）グルカンには $\beta$ （1→6）グルカンからなる分岐を有するものの存在が確認されており、これらにもBRMとしての抗腫瘍活性を有することが知られているため、前記多糖類として好ましい。前記 $\beta$ （1→3）グルカンにはカードラン、パキマ

ラン等があるが、BRMとしての活性の高さを考慮するとカードランであることが好ましい。さらに、前記 $\beta$  (1→6) グルカンからなる分岐を有する $\beta$  (1→6) グルカンには、レンチナン、シゾフィラン、スクレロタン、スクレログルカン等があるが、BRMとしての活性の高さを考慮するとレンチナン或いはシゾフィランであることが好ましい。

#### 【0045】

前記塞栓用具に前記BRMを備える方法には公知のあらゆる方法が適用可能である。つまり、前記塞栓用具へのコーティング、吸着、化学結合による固定化などが適用可能であるが、前記BRMの生体管腔における活性を維持すると同時に、製造工程を簡略化するためには、コーティングによる方法が好ましい。

#### 【0046】

前記塞栓用具に前記BRMをコーティングにより備える場合、前記BRMの溶液を前記塞栓用具に噴霧することによりコーティングする方法（スプレー法）や前記BRMの溶液に前記塞栓用具を浸漬後引上げることによりコーティングする方法（ディッピング法）等が適用可能である。しかし、前記BRMとして多糖類を使用する場合、使用する多糖類の分子量にもよるが前記BRMの溶液の粘度は比較的高くなり、スプレー法を適用するためには大掛かりな設備が必要となる。従って、ディッピング法によりコーティングする方法がより好ましい。

#### 【0047】

また、前記BRMを効率的に備えるために前記塞栓用具の表面処理をしてもよい。表面処理方法も特に限定されず、コーティング、紫外線照射、プラズマ照射、シランカップリング剤処理、イオン注入等の公知の方法が好適に使用できる。いずれの表面処理を行う場合においても、前記BRMが生体管腔内で活性を維持可能な状態にすることが重要となる。

#### 【0048】

こうした表面処理は前記塞栓用具を目的とする生体管腔に誘導しやすくすることを目的として、前記塞栓用具に前記BRMを備えた後に実施しても良く、表面処理方法も特に限定されない。すなわち、コーティング、紫外線照射、プラズマ処理、シランカップリング剤処理、イオン注入等の公知の方法が好適に使用でき

る。いずれの表面処理を行う場合においても、前記BRMが生体管腔内で活性を維持可能な状態にすることが重要となることは言うまでもない。

#### 【0049】

前記塞栓用具は、生体管腔、好ましくは血管、さらに好ましくは血管に形成された瘤を閉塞させることを目的としている。特に瘤の場合、前記塞栓用具を留置する際に瘤の破裂を引き起こすことは、非常に重篤な予後をもたらす可能性が極めて高い。従って、前記塞栓用具はコイルであることが好ましく、コイルであることにより瘤内で柔軟に変形が可能となり、瘤の破裂のリスクを著しく低減できる。

#### 【0050】

前記塞栓用具の留置は経皮的に行われ、安全且つ迅速に生体管腔を閉塞させるためにX線透視下で行われるのが一般的である。従って、前記塞栓用具はX線透視下で視認できることが要求される。一般的に金属材料は密度の上昇に伴いX線透視下での視認性が向上することが知られている。また、コイルへの加工性、生体内での毒性等を考慮に入れると、前記コイルは白金、金、銀、タンタルの何れかから成る金属素線、或いは白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線から構成されることが好ましい。白金、金、銀、タンタルの何れかを80重量%以上含む合金素線の場合、添加される白金、金、銀、タンタル以外の金属の種類は特に限定されない。こうした白金、金、銀、タンタル以外の金属が添加された合金を使用することで、前記コイルの物性を好ましく制御できる。一例を挙げると白金とタングステンの合金を使用することで、コイルの柔軟性を高めることが可能であり、前記白金とタングステンと合金における白金の比率は80重量%から95重量%であることが好ましく、90重量%から95重量%であることがより好ましい。

#### 【0051】

図2は、本発明に係る塞栓用具4の構成の一例を示す断面図である。この塞栓用具4は、コイル6、コイルに設けられたBRMコーティング5、及びコイルの先端に接続固定されたチップ11を備えている。またコイル6の後端側には接続部材9が接続手段10により固定されている。ここで、チップ11は閉塞させる

生体管腔の損傷を防止する観点から、滑らかな球状を呈するように加工されていることが好ましい。

#### 【0052】

コイル6を形成する金属素線の直径7は閉塞させる生体管腔の性状に合わせて適宜決定されるが、通常は0.02～0.15mm程度が好ましく使用される。また、コイルの外径8も同様の理由で適宜決定されるが、通常は0.1～1.0mmであり、好ましくは0.2～0.6mmである。

#### 【0053】

前記塞栓用具4の長さは通常1～1,000mmとされ、好ましくは1～500mm、さらに好ましくは30～300mmとされる。なお、図2には直線状に伸びた形態の塞栓用具4を図示しているが、この形態は例えばカテーテル内部を移動しているときの形態であり、カテーテルの管壁等によって拘束されていないときには、図3に示すようにコイル6がさらに巻回された2次形状を呈していることが好ましい。2次形状はコイル形状であることが好ましく、2次コイル形状の外径17は閉塞させる生体管腔の内径に応じて適宜選択可能であるが、適用する前記生体管腔が動脈瘤である場合、通常2～40mm、好ましくは2～20mmとされる。但し、2次形状として、本発明の目的を損なわない範囲でコイル形状以外の各種形状を適用することが可能である。

#### 【0054】

前記塞栓用具4を構成するコイル6の性状は本発明を何ら制限しない。すなわち、コイル6内部に伸張強度を向上させる機構（アンチアンラベル）を設けても良い。さらには、閉塞させる生体管腔に合わせた2次コイル形状を有することが可能であり、例を挙げると、前記2次コイル形状の先端側が内側に湾曲している形状や前記2次コイル形状の後端側が内側に湾曲している形状等が可能である。

#### 【0055】

図3は本発明に係る塞栓用具4に押出手段18が接続されている好適なアセンブリ形態のひとつを例示している。図3に示す押出手段18はワイヤ部分13と接続部材9を含んでおり、該ワイヤ部分13の先端部に後端部分が接続して設けられたロッド状の接続部材9と、該接続部材9の先端部に接続して設けられた塞

栓用具 4 が示されている。

#### 【 0 0 5 6 】

図 3 に示した本発明の一例では、ワイヤ部分 1 3 は表面を電氣的に絶縁するための被覆が設けられた後端側部分 1 5 と、これに続く柔軟部分 1 4 と、該柔軟部分に接続された先端造影部分 1 2 とを有しており、該先端造影部分 1 2 の先端部に接続部材 9 が接続されている。

#### 【 0 0 5 7 】

ワイヤ部分 1 3 の外径は 0. 1 ～ 2. 0 mm であることが好ましく、該ワイヤ部分 1 3 の長さは生体管腔までの距離に応じて種々の長さとなされ、例示すると 0. 1 ～ 1. 8 m である。後端側部分 1 5 及び柔軟部分 1 4 の材質は導電性を有するステンレス鋼などの金属材料が好ましく、また先端造影部分 1 2 には白金、銀、金、タングステンなどの X 線不透過性を有する金属材料を好適に使用できる。

#### 【 0 0 5 8 】

後端側部分 1 5 に設けられた被覆は、公知の各種樹脂材料を用いて形成することが可能であると同時に、その形成方法は特に限定されず、用いる樹脂材料の特性に応じて適宜選択できる。通常は、フッ素樹脂材料や親水性樹脂材料を用いて形成され、フッ素樹脂を用いる場合は、該後端側部分 1 5 の表面摩擦を低減させることができ、塞栓用具 4 を目的とする生体管腔へ容易に誘導できる点で好ましい。

#### 【 0 0 5 9 】

後端側部分 1 5 の後端部には被覆が形成されずに金属材料が露出された端子部分 1 6 が形成されており、この端子部分 1 6 を介して、コネクター、プラグ、クリップ等の任意の導電性部材を用いることで電力の供給が可能である。端子部分 1 6 の長さは特に制限されないが、1 ～ 3 c m 程度で十分である。

#### 【 0 0 6 0 】

接続部材 9 の材質は、生体に悪影響を及ぼすことなく、加熱によって塞栓用具 4 が切り離される特性を有するものであれば良い。加熱により熔融切断するポリビニルアルコール系の樹脂材料が好適に使用できる。しかし、接続部材 9 の材質はポリビニルアルコール系の樹脂材料に限定されるものではなく、形状記憶合金

や形状記憶樹脂材料のように加熱により変形する特性を有する材料も使用可能である。本発明における塞栓用具 4 の切り離しの方法は、本発明の目的を損なわない範囲で、各種加熱による溶融切断、通電による溶融切断、通電による電気分解による切断、機械的な切断（体外からのワイヤー操作による切り離しや形状記憶合金を利用した方法等）等の各種方法を適用することが可能である。

#### 【 0 0 6 1 】

接続部材 9 の寸法は特に限定されず、使用するワイヤ部分 1 3 や塞栓用具 4 の寸法に合わせて適宜設定可能である。

#### 【 0 0 6 2 】

接続部材 9 とワイヤ部分 1 3、接続部材 9 と塞栓用具 4 はそれぞれ接続固定される。その接続手段は特に制限を受けず、接着剤による接着、溶接、物理的な外力による接続（かしめ）等の手段を利用することができる。接着による場合は接着剤の種類も特に制限されず、公知である各種の接着剤を使用可能である。

#### 【 0 0 6 3 】

以上のような好適な形態のひとつにおいては、任意のカテーテルを介して生体管腔へ導入される。具体的には、任意のカテーテルを通常の経皮的な方法によって生体へ挿入し、該カテーテルの先端部を塞栓用具 4 を留置すべき生体管腔に到達される。

#### 【 0 0 6 4 】

引き続き、塞栓用具 4 を先頭としてアセンブリをカテーテル内に挿入する。このとき、塞栓用具 4 を構成しているコイル 6 は、2 次コイル形状がカテーテルに沿って略直線状に伸びた状態でカテーテル内部を移動する。さらに、カテーテル先端開口部から塞栓用具 4 を突出させ、接続部材 9 がカテーテルの先端開口部に位置された状態とする。このとき、塞栓用具 4 は弾性による復元力により 2 次コイル形状を回復し、生体管腔内に配置される。

#### 【 0 0 6 5 】

生体の適当な皮膚面にアース電極を装着した上で、端子部分 1 6 に高周波電源装置を接続しモノポーラ高周波電流をワイヤ部分 1 3 に供給する。その結果、ワイヤ部分 1 3 の先端部に接続された接続部材 9 が高周波電流によって自己発熱し



て高温となり、該接続部材 9 は熔融切断或いは変形する。これによって、塞栓用具 4 はワイヤ部分 1 3 から離脱し生体管腔内への留置が完了する。

### 【0 0 6 6】

例えば、接続部材 9 としてポリビニルアルコール系の共重合体からなる樹脂材料を用いた場合は、1 ～ 3 秒以内という極めて短時間の高周波電流の供給により、塞栓用具 4 を離脱可能である。このような短時間の離脱は施術される生体のみならず、術者の負担をも軽減させることになり好適である。

### 【0 0 6 7】

#### 【実施例】

以下に本発明に係る具体的な実施例及び比較例について詳説するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

#### （実施例 1）

素線径 4 5  $\mu$  m の白金－タングステン（8 %）合金線を巻回し、外径 3 0 0  $\mu$  m、長さ 4 mm のコイルを作製した。5 % の塩化リチウム（ナカライテスク株式会社）を溶解したジメチルアセトアミド（ナカライテスク株式会社）を溶媒として、キチン（和光純薬株式会社）の 0 . 5 % 溶液を作製した。該コイルを 0 . 5 % キチン溶液に 1 分間浸漬後、凝固液として 2 - プロパノール（ナカライテスク株式会社）に 5 分間浸漬させることでキチン溶液を凝固させ、コイル表面にキチンをコーティングした。蒸留水で十分に溶媒を洗浄除去した後、6 0  $^{\circ}$  C で乾燥させ、キチンがコーティングされた塞栓用具を得た。

#### （実施例 2）

2 % の酢酸（和光純薬株式会社）水溶液を溶媒として、キトサン 1 0 0 0（和光純薬株式会社）の 2 % 溶液を作製した。凝固液として 0 . 2 N の水酸化ナトリウム（ナカライテスク株式会社）水溶液を使用した以外は実施例 1 と同様に作製し、キトサンがコーティングされた塞栓用具を得た。

#### （実施例 3）

0 . 2 N の水酸化ナトリウム（ナカライテスク株式会社）水溶液を溶媒として、カードラン（和光純薬株式会社）の 5 % 溶液を作製した。凝固液として 4 % の酢酸（和光純薬株式会社）と 2 6 % の塩化ナトリウム（ナカライテスク株式会社）

)を含む水溶液を使用した以外は実施例1と同様に作製し、カードランがコーティングされた塞栓用具を得た。

(実施例4)

0.5Nの水酸化ナトリウム(ナカライテスク株式会社)水溶液を溶媒として、レンチナン(山之内製薬株式会社)の0.5%溶液を作製した。凝固液として4%の酢酸(和光純薬株式会社)を含む水溶液を使用した以外は実施例1と同様に作製し、レンチナンがコーティングされた塞栓用具を得た。

(実施例5)

1.0%のシゾフィラン溶液(「ソニフィラン」科研製薬株式会社)を使用した。凝固液としてエタノール(ナカライテスク株式会社)を使用し、蒸留水による洗浄を行わなかった以外は実施例1と同様に作製し、シゾフィランがコーティングされた塞栓用具を得た。

(比較例)

実施例1で使用したコイルを塞栓用具とした。

(ラット模擬動脈瘤における器質化効果の評価)

ラット(Wistar種、雌、6週令、140~160g)の腹腔内にペントバルビタール(「ネンブタール注射液」大日本製薬株式会社)を5mg/匹になるように投与し麻酔を行った。深麻酔下にあることを確認した後、皮膚を切開し左総頸動脈を露出させた。内頸動脈と外頸動脈の分岐部を結紮し、結紮部分から心臓側へ10mm離れた部分をシュバルツで挟み一時的に結紮した。末梢側結紮部分より2mm心臓側の血管を切開し、実施例及び比較例の何れかの塞栓用具を1本留置した。切開部分よりさらに心臓側を結紮し、シュバルツを除去することで塞栓用具を留置した模擬動脈瘤を作製した。14日後にラットを屠殺し、模擬動脈瘤を摘出した。ホルマリン固定、パラフィン包埋後、円周方向断面の切片を作製しHE(ヘマトキシリン-エオジン)染色及びEVG(エラスチカーワンギーソン)染色を行った。得られた切片を光学顕微鏡で観察し、器質化効果を評価した。

【0068】

HE染色切片では、実施例1から実施例5の何れにおいても、留置したコイル

の周囲には多量の血栓や結合組織の形成が認められ、模擬動脈瘤内はほぼ完全に閉塞していた。形成された組織には多数の新生血管が見られ、線維芽細胞の増殖も認められた。また、E V G 染色切片では留置したコイルの周囲の組織には増殖した線維芽細胞由来と考えられる多量のコラーゲン繊維の産生が観察され、模擬動脈瘤内は十分に器質化していると判断された。

#### 【0069】

一方、比較例においては、若干の結合組織の形成が認められたものの、その程度は軽微であり、模擬動脈瘤内はほぼ完全に開存していた。結合組織中に新生血管の形成や線維芽細胞の増殖、コラーゲン繊維の産生はほとんど観察されず、模擬動脈瘤内の器質化は不十分と判断された。

#### 【0070】

##### 【発明の効果】

以上の如く、本発明によれば、生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、前記塞栓用具がBRM (biological response modifiers) を備えたことを特徴とする塞栓用具が容易に提供され、生体管腔に留置された後の器質化を促進させ、十分な閉塞効果をもたらすことが可能である。

##### 【図面の簡単な説明】

##### 【図1】

クモ膜下出血の原因となる脳動脈瘤の一般的な形状を示す模式図である。

##### 【図2】

本発明に係る塞栓用具の一例を示す断面図である。

##### 【図3】

本発明に係る塞栓用具に押出手段が接続されている状態を示す側面図である。

##### 【符号の説明】

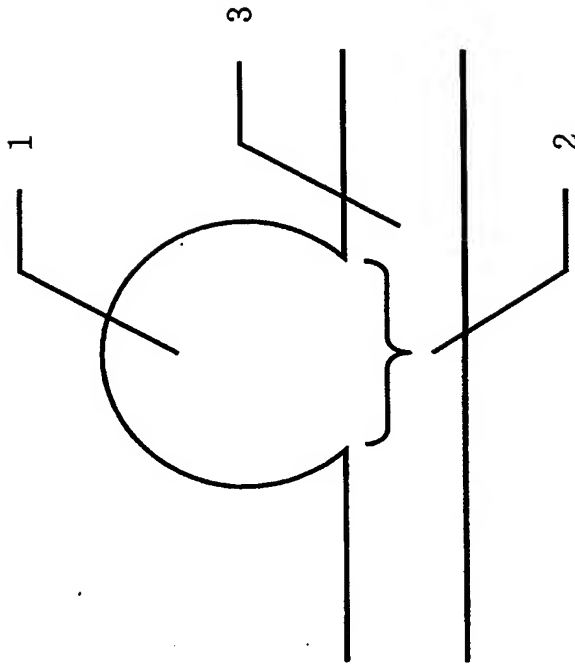
- 1 脳動脈瘤
- 2 ネック
- 3 親血管
- 4 塞栓用具

- 5 B R Mコーティング
- 6 コイル
- 7 金属素線の直径
- 8 コイルの外径
- 9 接続部材
- 1 0 接続手段
- 1 1 チップ
- 1 2 先端造影部分
- 1 3 ワイヤ部分
- 1 4 柔軟部分
- 1 5 後端側部分
- 1 6 端子部分
- 1 7 2次コイルの外径
- 1 8 押出手段

【書類名】

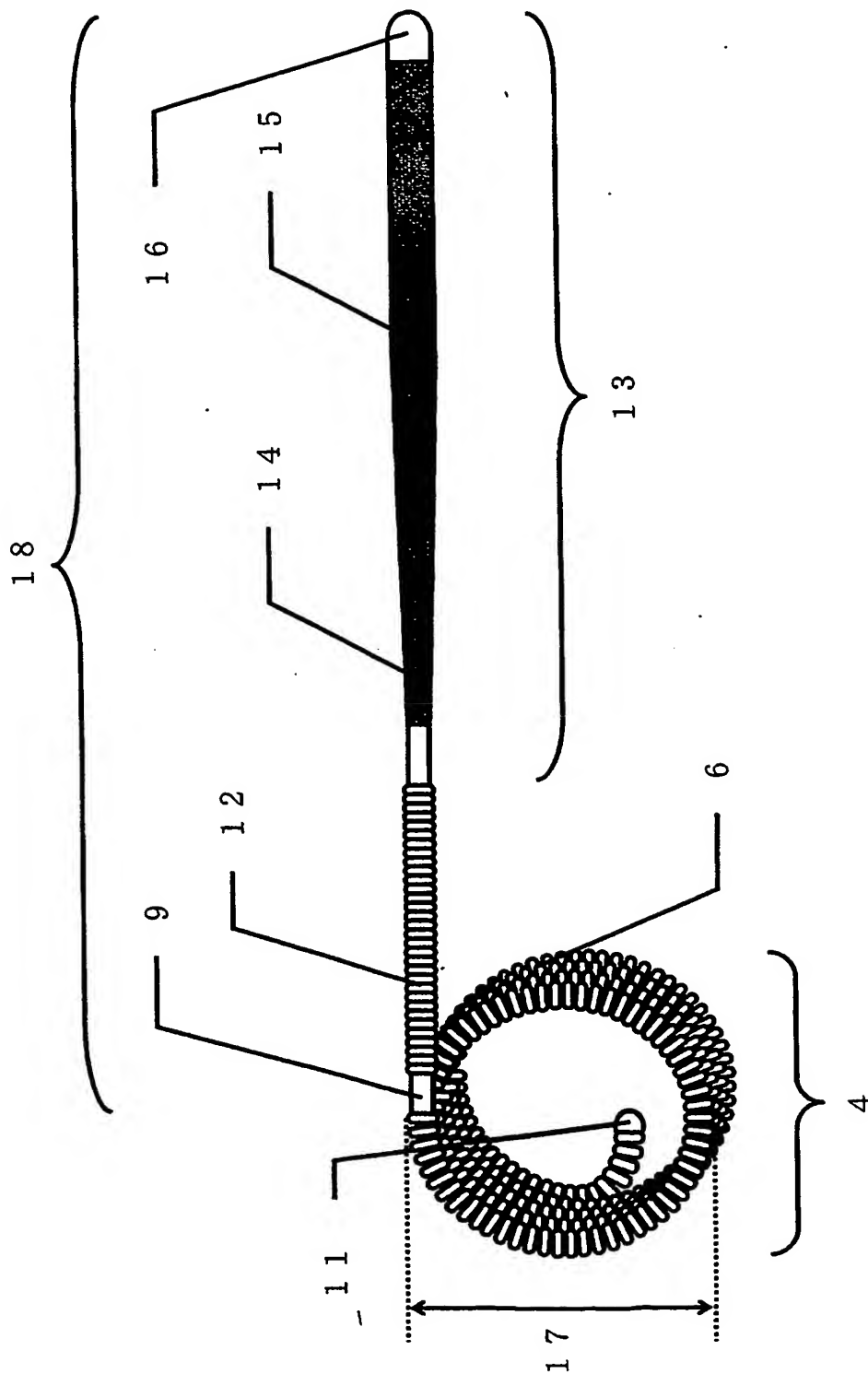
図面

【図 1】





【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 生体管腔の所定の位置に留置され、当該生体管腔を閉塞させる塞栓用具に関し、さらには血管或いは血管に形成された瘤を閉塞させる塞栓用具に関し、生体管腔へ留置後に周囲への血栓形成だけでなく器質化を促進することで、生体管腔の閉塞効果に優れた塞栓用具を容易に提供する。

【解決手段】 生体管腔を閉塞させるための塞栓用具であって、前記塞栓用具がBRM (biological response modifiers) を備えたことを特徴とする塞栓用具により、生体管腔へ留置後に器質化を促進させ、閉塞効果を高めることが可能である。

【選択図】 図3



特願 2 0 0 2 - 2 6 7 6 4 6

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 0 9 4 1 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

新規登録

住 所  
氏 名

大阪府大阪市北区中之島 3 丁目 2 番 4 号  
鐘淵化学工業株式会社